

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/JP05/003772

International filing date: 04 March 2005 (04.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-075031  
Filing date: 16 March 2004 (16.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

07.3.2005

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2004年 3月16日  
Date of Application:

出願番号 特願2004-075031  
Application Number:

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

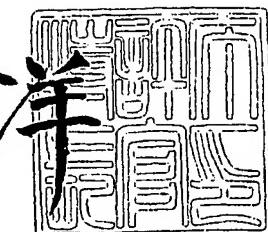
JP 2004-075031

出願人 旭化成ファーマ株式会社  
Applicant(s):

2005年 4月15日

特許長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川洋



【書類名】 特許願  
【整理番号】 X1040241  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 9/08  
【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県田方郡大仁町三福 632番地の1 旭化成ファーマ株式会社内  
【氏名】 前島 卓治  
【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県田方郡大仁町三福 632番地の1 旭化成ファーマ株式会社内  
【氏名】 大島 美紀  
【特許出願人】  
【識別番号】 303046299  
【氏名又は名称】 旭化成ファーマ株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100090941  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 藤野 清也  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100076244  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 藤野 清規  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100113837  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 吉見 京子  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100127421  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 後藤 さなえ  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 014834  
【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

**【書類名】特許請求の範囲****【請求項 1】**

透明容器に塩酸ファスジル水溶液が充填されてなる塩酸ファスジル含有製剤であって、D65ランプによる60万lx・hr照射後における塩酸ファスジルの残存度が95%以上である塩酸ファスジル含有製剤。

**【請求項 2】**

塩酸ファスジル水溶液のpHが7.5以下である請求項1に記載の塩酸ファスジル含有製剤。

**【請求項 3】**

透明容器に塩酸ファスジル水溶液が充填されてなる、塩酸ファスジル含有製剤であって、充填された塩酸ファスジル水溶液のpHが7.5以下である塩酸ファスジル含有製剤。

**【請求項 4】**

塩酸ファスジル水溶液の光に対する安定性を改善する方法であって、塩酸ファスジル水溶液のpHを7.5以下にすることによって、D65ランプによる、60万lx・hr照射に対する安定性を改善する方法。

**【請求項 5】**

透明容器における塩酸ファスジル水溶液の保存方法であって、該水溶液のpHを7.5以下にする塩酸ファスジル水溶液の保存方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】塩酸ファスジル含有製剤及び該製剤の安定性を改善する方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、光に対する安定性が良好な塩酸ファスジル含有製剤、該製剤の光に対する安定性を改善する方法及び透明容器における塩酸ファスジル水溶液の保存方法に関する。

【背景技術】

【0002】

1-(5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩（以下「塩酸ファスジル」と称する）は優れた血管拡張作用を有し、エリル注（E r i l I n j.）（登録商標；旭化成ファーマ株式会社）の商品名で市販され、くも膜下出血術後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状の改善等を目的とした注射剤として臨床使用されている（特許文献1）。

。

【0003】

また、塩酸ファスジルの結晶には、結晶水を持たない結晶（以下「塩酸ファスジル無水物」と称する）と、結晶水を有する結晶（以下「塩酸ファスジル水和物」と称する）が存在することが知られている（特許文献2）。

【0004】

塩酸ファスジル水溶液は、光を照射することで、分解物を生ずることが知られている。この光による分解物の発生を低減するため、塩酸ファスジル水溶液を含む注射剤等は褐色容器等に充填された形態で、光を遮断して市場に供給されている。

【0005】

また、特に波長350 nmの光の透過率が10%以下である、着色性容器又は光遮光性の被覆剤で被覆された容器を用いた塩酸ファスジル水溶液注射剤が知られている（特許文献3）。

【0006】

しかし、このような着色製容器等を使用すると内部の薬液の状態が確認しにくく、不溶性異物の検出若しくは外観検査等の観点においては、十分に満足できるものでは無いという問題があった。

【特許文献1】特公平5-3851号明細書

【特許文献2】国際出願公開公報第WO97/02260号明細書パンフレット

【特許文献3】特開平9-24085号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、上記背景技術のように光を特に遮断すること無しに、内容物の視認性に優れた容器を用いて、光に対する安定性が良好な塩酸ファスジル含有製剤を提供すること及び該製剤の光に対する安定性を改善し、又、保存する方法の提供を課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、塩酸ファスジル水溶液のpHを7.5以下に調整することで、光照射による分解物の生成を抑えることが出来ることを見出した。

【0009】

即ち、本発明は、以下の構成を有する。

(1) 透明容器に塩酸ファスジル水溶液が充填されてなる塩酸ファスジル含有製剤であつて、D65ランプによる60万lx·hr照射後における塩酸ファスジルの残存度が95%以上である塩酸ファスジル含有製剤。

(2) 塩酸ファスジル水溶液のpHが7.5以下である上記(1)に記載の塩酸ファスジル含有製剤。

(3) 透明容器に塩酸ファスジル水溶液が充填されてなる、塩酸ファスジル含有製剤であって、充填された塩酸ファスジル水溶液のpHが7.5以下である塩酸ファスジル含有製剤。

(4) 塩酸ファスジルの光に対する安定性を改善する方法であって、塩酸ファスジル水溶液のpHを7.5以下にすることによって、D65ランプによる、60万lx·hr照射に対する安定性を改善する方法。

(5) 透明容器における塩酸ファスジル水溶液の保存方法であって、該水溶液のpHを7.5以下にする塩酸ファスジル水溶液の保存方法。

#### 【発明の効果】

##### 【0010】

本発明によれば、塩酸ファスジル水溶液からなる製剤の光に対する安定性が改善され、かつ内容物の視認性に優れた塩酸ファスジル含有製剤を提供することが出来る。

##### 【0011】

医薬品は分解物の生成をできる限り抑えることが必要であることから、このように分解物の生成を抑えることで、保存期間が延び、結果としてコストも抑えることができる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0012】

以下、本願発明について具体的に説明する。

##### 【0013】

本願発明において、透明容器とは、波長450nmの光の透過率が45%以上の容器である。好ましくは50%以上、さらに好ましくは55%以上である。波長450nmの光の透過率が45%以上であると、内容物の視認が容易となってくる。視認性が優れるかどうか、すなわち容器内部の内容液を容器の外から観察する場合の観察しやすさは、例えば、容器内に水不溶性微粒子を混入させ、混入を認めるまでに必要な時間を計測する方法により確認することができる。

##### 【0014】

本発明に用いられる透明容器は、具体的には、無色透明硝子製アンプル（容量2ml、波長450nmの光を90.4%透過。（村瀬硝子））、無色透明硝子製バイアル（容量30ml、波長450nmの光を92.0%透過。（不二硝子））が例示される。透明容器の光の透過率は、例えば島津製作所製分光光度計UV-2500PC型を使用して測定することができる。セルホルダーに何も入れない状態で吸光度を測定した場合を100%透過とし、容器または包装体を約0.9×4cmの大きさに切断して同一のセルホルダー内に入れた吸光度を測定してパーセント透過率を求める。波長及び光の透過率の値はそれぞれ±0.5%の測定誤差範囲を含む値である。

##### 【0015】

塩酸ファスジル水溶液とは、水を主成分とする液体、例えば注射用水などに塩酸ファスジルを溶解したものを指す。濃度は適宜調整可能であるが、例えば、上限は好ましくは380mg/ml以下、より好ましくは100mg/ml以下、さらに好ましくは40mg/ml以下が挙げられ、下限は好ましくは0.1mg/ml以上、より好ましくは1mg/ml以上、さらに好ましくは5mg/ml以上、最も好ましくは10mg/ml以上が挙げられる。

##### 【0016】

塩酸ファスジルには前述したように塩酸ファスジル無水物と塩酸ファスジル水和物があるが本発明ではいずれも使用することができる。

##### 【0017】

D65ランプは、TOSHIBA製FLR20S·D-EDL-D65/M NAを使用した。

##### 【0018】

60万lx·hr照射とは、5000lx/hrの照度で120時間照射した、照射量である。

##### 【0019】

残存度とは、高速液体クロマトグラフ法にて測定された、ピーク面積比（%）であって、塩酸ファスジルのピーク面積を、塩酸ファスジルおよび塩酸ファスジル由来の分解物等の総ピーク面積で除した値に100を乗じたものである。

ただし、総ピーク面積は、塩酸ファスジルとは由来の関係ない物質、例えば製剤添加剤等のピークを除いたものである。

なお、本明細書において定義する塩酸ファスジルのピーク面積比（%）は±0.5%の測定誤差範囲を含む値である。

#### 【0020】

塩酸ファスジル水溶液のpHを7.5以下とするには、例えばpH調整剤を使用してpHを7.5以下に調整する。

#### 【0021】

使用するpH調整剤は、例えば塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられ、好ましくは塩酸あるいは水酸化ナトリウムが挙げられる。

#### 【0022】

塩酸ファスジル水溶液のpHは、好ましくはpH7.5以下が挙げられ、さらに好ましくは、pH7.5未満が挙げられ、特に好ましくはpH7以下が挙げられる。

#### 【0023】

透明容器に塩酸ファスジル水溶液が充填されてなる、塩酸ファスジル含有製剤は、D65ランプによる、60万lx·h照射後における、残存度は、95%以上が望ましいが、さらに望ましくは96%以上、より望ましくは97%以上である。

#### 【0024】

塩酸ファスジル含有製剤は、アンプル、バイアル、シリンジ、ソフトパック等の容器に充填された形で市場に供給される。充填するバイアル、シリンジ、ソフトパック等の容器の材質としては、透明性を有するものがあげられ、例えばガラス又はポリプロピレン、ポリエチレン、環状ポリオレフィン、環状ポリオレフィンとα-オレフィンの共重合体、ポリエチレンテレフタレート、ポリスチレン、ABS樹脂、ポリメチルペンテン、6-フッ化樹脂、ポリメチルメタアクリレート、ポリカーボネイトなどのプラスティック類、ステンレススチール、金、アルミニウム、アルミニウム合金、チタニウムなどの金属類、セラミック類、炭素複合材料などの複合素材、石英などの中から適宜選択することができ、好ましくはガラス、プラスティック類が挙げられる。

使用する容器は、透明性を保てるのであれば、コーティング若しくは塗装、フィルム等を被覆することができる。

また、ガラスの内面処理方法は、透明性を有するものであればどのような処理方法でも構わないが、例えば、無処理、シリコン処理、サルファー処理、シリコンおよびサルファー処理等が挙げられる。

また、バイアル、ソフトパック等の容器で使用されるゴム栓の表面処理はシリコン処理、ブッ素樹脂コーティングなどを必要に応じて行なってもよい。

#### 【0025】

塩酸ファスジル含有量は、必要に応じて適宜調整可能である。

#### 【0026】

また、充填する塩酸ファスジルとしては、水溶液剤が挙げられる。さらに、必要に応じて、等張化剤として塩化ナトリウム等の塩類やブドウ糖等の糖類、さらにフェノール等の無痛化剤等、塩酸ファスジル自体の物性に影響を与えない物質を加えることができる。

#### 【0027】

塩酸ファスジルを水溶液として充填する場合、塩酸ファスジル水溶液の充填量は容器の大きさに応じて適宜調整可能であるが、一般的には容器に充填可能な最大容量の100%以下、好ましくは99%以下、さらに好ましくは95%以下、最も好ましくは90%以下であり、かつ30%以上、好ましくは40%以上、さらに好ましくは50%以上であることが好ましい。

尚、塩酸ファスジルの投与経路は経口投与、動脈注射、静脈注射、皮下注射、皮内注射、筋肉内注射、点滴注射などが挙げられるが、好ましくは点滴注射、あるいは静脈注射が挙げられる。

### 【0028】

以下、実施例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

#### 【実施例】

##### 【0029】

###### <各pHの塩酸ファスジル含有製剤の製造方法>

塩酸ファスジル3gおよび塩化ナトリウム0.8g(和光純薬製)を水80mlに溶かし、希釈した塩酸又は水酸化ナトリウム試液を加えてpH1、2、3、4、5、6、7、7.5、8、9に調整した後、水を加えて100mlとした。この塩酸ファスジル水溶液を、無菌ろ過し、無色透明ガラス製アンプル(2ml用(ナミコス))に2ml充填した後、密閉し、前記pH1~9の塩酸ファスジル含有製剤を得た。

##### 【0030】

###### <残存度の測定試験>

上記で得られたpH1~9の塩酸ファスジル含有製剤のアンプルを、光安定性試験装置LT-120D3CJ型(ナガノ科学機械製作所製)に入れ、D65ランプで、60万lx·hr照射した。試験は25℃±2℃の一定条件下で行われた。光照射後、高速液体クロマトグラフ法(HPLC)にて、残存度(%)を測定した。それぞれの結果を表1に示す。

###### [光照射条件]

照射光源:D65ランプ(FLR20S·D-EDL-D65/M NA、TOSHIBA製)

照度:50001x/hr

照射量:60万lx·hr

使用試験機:光安定性試験装置LT-120D3CJ(ナガノ科学機械製作所)

温度:25±2℃

###### [HPLC測定条件]

カラム:YMC-Pack C8 A-203

検出器:紫外吸光光度計 215nm

移動相:0.3mol/lリン酸アンモニウム緩衝液(pH5.0)/アセトニトリル混液

##### 【0031】

【表1】

pH	60万1x・hr 照射後の残存度 (%)
1	98.16
2	98.23
3	97.67
4	97.46
5	97.23
6	97.23
7	96.65
7.5	95.23
8	93.79
9	93.39

## 【0032】

以上の通り、容器が透明であり、かつ塩酸ファスジル水溶液のpHが7.5以下である塩酸ファスジル水溶液は、残存度が95%以上であり、pHが8以上のものに比べて光安定性が向上していた。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0033】

本発明によれば、塩酸ファスジル水溶液からなる製剤の光に分解物の生成を抑えることができ、安定性が改善され、該水溶液を長期間安定に保存することができる。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】光を特に遮断すること無しに、内容物の視認性に優れた容器を用いて、光に対する安定性が良好な塩酸ファスジル含有製剤を提供すること、及び該製剤の光に対する安定性を改善し、又、保存する方法の提供を課題とする。

【課題解決手段】透明容器に充填される塩酸ファスジル水溶液のpHを7.5以下とすることで、光に対する安定性が良好な塩酸ファスジル含有製剤を得ることができ、また、塩酸ファスジル水溶液の光に対する安定性を改善し、又保存する方法を提供することができる。

【選択図】なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-075031
受付番号	50400434229
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成16年 3月17日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成16年 3月16日

特願 2004-075031

## 出願人履歴情報

識別番号

[303046299]

1. 変更年月日 2003年 8月20日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都千代田区神田美土代町9番地1

氏名 旭化成ファーマ株式会社